O USO DOS FITOTERÁPICOS COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO DE ALZHEIMER

Bianca Carrai Loureiro[1], Julia Justino Nardis de Oliveira[1],
José Eduardo Pandini Cardoso Filho[1]

[1]Universidade Santa Cecília, R. Dr. Cesário da Mota - Boqueirão, Santos - SP, 11045-040

Resumo

A doença de Alzheimer (DA) é uma demência de curso indicioso, isto é, começa com sintomas leves que progridem com o tempo, leva a distúrbios cognitivos, mudança de personalidade e ao comprometimento de atividades básicas diárias. A D.A precoce, conhecida como FAD (Familial Alzheimer's Disease) é a forma mais rara da doença, representa de 1% a 6% dos casos registrados de D.A, surgindo antes dos 60 anos de idade por conta de um forte componente genético que se dá através da transmissão mendeliana autossômica dominante. No Brasil, cerca de 1,2 milhão de pessoas vivem com alguma forma de demência, 100 mil novos casos são diagnosticados por ano e ao redor do mundo o número chega a 50 milhões de pessoas. Segundo estimativas da Alzheimer's Disease International (ADI), os números poderão chegar a 74,7 milhões em 2030 e 131,5 milhões em 2050, devido ao envelhecimento da população. Esse cenário mostra que a doença caracteriza uma crise global de saúde que deve ser enfrentada. Muitos pesquisadores buscam tratamentos alternativos para auxiliar os pacientes portadores da D.A. A fitoterapia é uma prática milenar que utiliza plantas medicinais e parte delas, bem como, folhas, frutos, sementes, raízes, óleos e extratos, para promover a saúde e amenizar os sintomas. Muitas substâncias são encontradas em fitoterápicos, sendo estes conhecidos também por metabólitos secundários. Os metabólitos secundários possuem diferentes classes e estes apresentam diferentes funções para as espécies vegetais. As principais classes presentes são os terpenos, saponinas, e flavonoides que possuem funções extremamente importantes para o tratamento e alívio da doença. O presente estudo tem como objetivo demonstrar a eficácia do tratamento com fitoterápicos em pacientes com Alzheimer e salientar que o uso de plantas como alternativa promove uma melhora na qualidade de vida do paciente. Foram escolhidas 3 plantas de diferentes famílias, sendo elas Ginkgo biloba, Panax ginseng e Curcuma longa, para a avaliação em relação à saúde de pacientes com D.A.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Fitoterápicos; Tratamento.

USE OF PHYTOTHERAPICS AS ADJUVANTS ON ALZHEIMER'S TREATMENT

Abstract

The Alzheimer's Disease (AD) is a dementia with an indecisive course, that is, starts with light symptoms that progresses with time, leads to cognitive disturbs, personality changes and compromise day to day basic activity. Precocious AD, known as FAD (Familial Alzheimer´s Disease) is the rarest form of the disease, it represents 1 to 6% of the AD registered cases, appearing before 60 years old because of a strong genetic component which occurs through autosomal dominant Mendelian transmission. In Brazil, about 1 million people live with some form of

dementia, 100 thousand new cases are diagnosed per year and around the world the number reaches 50 million people. According to estimates of Alzheimer's Disease International (ADI), the numbers can reach 74,7 million in 2030 and 131,5 million in 2050, due to the aging of the population. This scenario shows that the disease characterizes a global crisis of health that must be faced. A lot of researchers seek alternative treatments to assist the AD patients. Phytotherapy is an ancient practice that uses medicinal plants and its parts, such as, leafs, fruits, seeds, roots, oils and extracts to promote health and soften the symptoms. A lot of substances are found in phytotherapics, those also been known by secondary metabolics. Secondary metabolics have different classifications and they present different functions to plant species. The most important ones are the Terpenes, Saponins and Flavonoids that have extremely important functions to the treatment and relief of the disease. The present study has as objective demonstrate the efficiency of the treatment with phytotherapics on Alzheimer´s patients and point out that the use of plants as an alternative improves the patient´s quality of life. There were chosen 3 plants from different families, then being Gingko biloba, Panax ginseng and Curcuma longa for the evaluation in relation to the AD patient's health.

Keywords: Alzheimer´s Disease, Phytotherapics, Treatment

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (D.A.) representa mais da metade dos casos de demência, além do envelhecimento. Foi caracterizada pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer em 1907, por déficit de memória e deterioração de múltiplas funções cognitivas, que são efeitos deletérios secundários à perda de neurônios colinérgicos no hipocampo e córtex cerebral, que ainda pode refletir em perda de massa cerebral em até 30%.[1]

Existem diversos fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento da doença de Alzheimer, como: presença de comprometimento cognitivo leve (CCL), baixa escolaridade e herança genética. Doenças mal controladas, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidade, tabagismo, entre outros, também contribuem para o aumento dos riscos da D.A.[2]

Essa doença se instala, em geral, de modo traiçoeiro e se desenvolve lenta e continuamente por vários anos. As alterações neuropatológicas e bioquímicas da D.A podem se dividir em duas áreas gerais: mudanças estruturais e alterações nos neurotransmissores. Mudanças estruturais incluem os enovelados neurofibrilares, as placas neuríticas e as alterações do metabolismo amiloide, bem como as perdas sinápticas e a

morte neuronal. As alterações nos sistemas neurotransmissores estão ligadas às mudanças estruturais (patológicas) que ocorrem de forma desordenada na doença. Alguns neurotransmissores são significativamente afetados ou relativamente afetados indicando um padrão de degeneração de sistemas. Porém, sistemas neurotransmissores podem estar afetados em algumas áreas cerebrais, mas não em outras, como no caso da perda do sistema colinérgico córtico-basal e da ausência de efeito sobre o sistema colinérgico do tronco cerebral. Efeitos similares são observados no sistema noradrenérgico.[3]

Em busca de terapêuticas complementares à terapia habitual, que amenizem os sintomas da doença ou que retarde seu progresso, temos os fitoterápicos. Os medicamentos fitoterápicos se aplicam às preparações farmacêuticas tecnicamente elaboradas, como cápsulas, comprimidos, óleos e suspensões orais, por exemplo. Atuam na função dos neurotransmissores excitatórios e inibitórios no cérebro, alterando o equilíbrio químico do mesmo. Um número crescente de fármacos à base de plantas, estão disponíveis no mercado farmacêutico, argumentando serem eficazes como intensificadores de humor, melhoria na memória, melhoria na demência provocada pela D.A. e por possuírem agentes que retardam os sintomas ou previnem D.A[1].

Em 2006 foi criada a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, que propõe inserir plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à Fitoterapia no Sistema Único de Saúde (SUS) junto à Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares, disponibilizando alguns medicamentos para a população.[4]

No Brasil, o sistema público de saúde passou a utilizar plantas com potencial medicinal e, em 2009, o Ministério da Saúde publicou a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS), em que se encontra listada a cúrcuma. Considerando essa perspectiva, constantes pesquisas etnofarmacológicas são desenvolvidas no país e em outras nações para incorporação de bioativos com ação farmacológica eficaz, comprovados cientificamente, na indústria farmacêutica.[5]

Essa prática é bastante visada pelas entidades governamentais, que subsidiam onerosos custos medicamentosos às suas populações e buscam alternativas mais vantajosas, economicamente (BRASIL, 2009), por isso o Ministério da Saúde conclui que para melhorar os resultados é necessário que a doença seja detectada em estágios inicias, porém a D.A é uma doença que sempre será estudada, buscando novos meios que auxiliem seus portadores, dentre esses meios além de fármacos, a estimulação do cérebro a partir de atividades cotidianas com frequência que promovam a reabilitação cognitiva e uma melhora de vida, com atividade física, arteterapia, musicoterapia, fisioterapia, fonoaudioterapia, entre outros meios.[4, 5]

A recomendação é de dietas ricas em antioxidantes ou uso de plantas antioxidantes a partir de tratamentos com fitoterápicos, sabendo que um dos principais causadores da D.A se dá devido ao estresse oxidativo, que leva ao aumento dos níveis de espécies reativas de oxigênio (EROs).[4]

Sabemos que o cérebro é bastante sensível a danos oxidativos, para que possamos preveni-lo de algumas doenças os tratamentos fitoterápicos são as melhores escolhas devidos seus graus de reações adversas. Para isso é importante a introdução de plantas medicinais que apresentam ações como antioxidantes, anti-inflamatórias e vasodilatadoras, as quais trazem muitos benefícios quando introduzidas na dieta alimentar, principalmente dos idosos.[6]

2. METODOLOGIA

O presente artigo foi redigido pela metodologia de revisão bibliográfica, obteve a coleta de dados baseando-se em revistas online, livros, dissertações, com o uso da base de dados do Scientific Library Science (Scielo), PubMed e sites relacionados ao tema. Para a elaboração da pesquisa, foram utilizados dados de pesquisas publicadas nos últimos 13 anos, com as seguintes palavras chaves: Doença de Alzheimer, Fitoterápicos, Tratamento.

Para a construção do trabalho, foram consideradas as pesquisas que abordaram o tema proposto e corresponderam aos respectivos objetivos impostos no presente estudo. Portanto, os critérios de inclusão decorreram de estudos com acesso gratuito, textos completos, publicados com o respectivo tema e sendo entre o

mês de Outubro de 2005 à Agosto de 2023. Para os critérios de exclusão, não foram incluídos os estudos que não abordam conteúdos relacionados ao tema proposto e os que foram publicados há mais de 20 anos.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 DIAGNÓSTICO E PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

A doença de Alzheimer tem como característica perda sináptica e morte neuronal nas regiões cerebrais que são responsáveis pelas funções cognitivas, no hipocampo, no córtex cerebral, córtex entorrinal e o estriado ventral. Cérebros de pacientes com a doença de Alzheimer mostraram degeneração dos neurônios colinérgicos, ocorrendo também uma redução dos marcadores colinérgicos, sendo que a colina acetiltransferase e a acetilcolinesterase tiveram sua atividade reduzida no córtex cerebral de pacientes portadores da doença de Alzheimer. A fosfolipase A2 (PLA2) contribui para a liberação do ácido araquidônico das membranas de fosfolipídeos, o qual é passo fundamental na síntese dos principais mediadores da resposta inflamatória. Como a fosfatidilcolina é um dos substratos da PLA2, a redução da atividade dessa enzima poderia produzir um declínio no catabolismo da fosfatidilcolina, reduzindo a colina para a síntese de acetilcolina, contribuindo ainda mais para a deficiência colinérgica na doença de Alzheimer. Em cérebros de pacientes portadores da doença de Alzheimer, a redução da atividade da acetilcolinesterase no córtex frontal e parietal foi relacionada ao início da demência, à quantidade de placas senis e novelos neurofibrilares (NFT) e à morte precoce desses pacientes. Assim, a redução da atividade da PLA2 em pacientes portadores da doença de Alzheimer está diretamente relacionada à severidade da demência e ao grau do prejuízo cognitivo. Em relação às placas senis, quando a substância beta-amiloide encontra-se em altas concentrações, fibras amiloidais insolúveis são formadas no cérebro, as quais podem agregar-se ao zinco e ao cobre, agravando, assim, a toxicidade neuronal.[7]

Devido a não haver sinais, sintomas ou achados de laboratório que sejam específicos da doença, além de achados patológicos do tecido cerebral em geral obtidos na autópsia, o seu

diagnóstico clínico, ao contrário do patológico, pode apresentar dificuldade ao ser feito. Muitos outros distúrbios, variando da depressão aos efeitos colaterais das drogas, podem imitar as manifestações clínicas da doença de Alzheimer. Nessa conformidade, o diagnóstico clínico da doença de Alzheimer é o de exclusão, onde todas as outras causas especificas de demência ou de sintomas do tipo demência devem ser excluídas em primeiro lugar.[8]

O distúrbio recebeu esse nome em 1907 quando um médico alemão chamado Alois Alzheimer publicou um trabalho sobre essa doença, mas foi somente sete décadas depois que a curiosidade cientifica e o interesse público sobre a doença de Alzheimer se intensificaram.[8]

Sabemos que o envelhecimento da população é uma realidade em todo o mundo. Também no Brasil enfrentamos esse fato e isso se agravará com o crescimento da população idosa nas próximas décadas. Assim, é necessário observar o quadro atual das doenças que afetam mais os idosos para estabelecer políticas de saúde para esses males.[9]

O tratamento medicamentoso tem como objetivo minimizar os distúrbios da doença, além de propiciar a estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades da vida diária com o mínimo de efeitos adversos, que devem ser prescritos pela equipe médica. O Ministério da Saúde disponibiliza nas unidades de saúde de todo país, o medicamento Rivastigmina em adesivo transdérmico para tratamento de demência para DA, o princípio ativo já foi oferecido por via oral, mas ocorreram algumas inconveniências por causar alguns desconfortos gastrointestinais no paciente, como náusea, vômito e diarreia. Além da Rivastigmina, recomenda-se também o uso de medicamentos como: Donepezila, Galantamina, Rivastigmina, Memantina. Todos esses medicamentos estão previstos no Protocolo e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). O acesso a esses medicamentos ocorre por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), do Ministério da Saúde.[10]

3.2 PLANTAS SELECIONADAS COMO ADJUVANTES NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Para o desenvolvimento do presente estudo foram selecionadas

três espécies de vegetais, apresentados na tabela 1.

Tabela 1 – Plantas selecionadas para o presente estudo

Família	Nome científico	Nome popular
Ginkgoaceae	Ginkgo biloba L.	Ginkgo biloba
Araliaceae	Panax gingeng	Ginseng
Zingiberaceae	Curcuma longa L.	Açafrão-da-terra

3.2.1. GINKGO BILOBA

Nome científico: Ginkgo biloba L.
Nome popular: Árvore-avenca, árvore-folha-de-avenca, Nogueira-do-japão, ginkgo e ginkgo biloba.
Partes utilizadas: Folhas.
Princípio ativo: ginkgolídeos A, B e C (trilactonas diterpênicas), bilabolídeos (trilactonas sesquiterpênicas), flavonóides glicosilados da rutina e da isoramnetina, bioflavonóides ginkgonetina, isoginkgonetina, amentoflavona, sciadopitisina e bilobetina.

A árvore Ginkgo Biloba (G.B.) é de origem chinesa, coreana e japonesa, e pode atingir 30 a 40 metros de altura. Foi considerada um “fóssil vivo” por Charles Darwin que deu origem a essa expressão em sua obra fundamental publicada em 1859, “A Origem das Espécies”.[8]

Ela é a única sobrevivente da família Ginkgoaceae, floreava em grandes bosques há mais de 150 milhões de anos atrás, quase foi eliminada na era do gelo como também quase sofreu extinção e hoje em dia a espécie encontra-se preservada devido ao seu valor comercial e ornamental.[7]

Para ser considera uma espécie vegetal antiga, há relatos de prescrição de chás desde 1436, também dá origem aos medicamentos fitoterápicos mais prescritos no mundo, sempre utilizados para muitas doenças, como por exemplo, a D.A[5]. Faltam estudos clínicos controlados que comprovem, porém laboratórios farmacêuticos do mundo inteiro afirmam que o extrato de Ginkgo Biloba pode melhorar a memória e aliviar os sintomas de demência, mesmo não sendo comprovados, cerca de 240 bilhões de

dólares em produtos derivados do extrato desta árvore são vendidos nos Estados Unidos da América anualmente.[8]

O primeiro extrato do fitoterápico Ginkgo Biloba foi introduzido em 1965 na Alemanha pelo Dr. Willmar Schwaber com nome comercial Tebonin.[9] Logo depois, estudos demonstravam uma atividade vasodilatadora, então a empresa Schwaber junto com a indústria francesa Beaufour-Ipsen desenvolveram um extrato mais concentrado e puro chamado de EGb761, contendo ginkgoflavonas, terpenoides, bilobalídeos e os ginkgolídeos por melhorar o fluxo sanguíneo apresentam muitas atividades farmacológicas.[8]

Os terpenóides destacam-se por sua atividade sedativa, ansiolítica, antinociceptiva, anticonvulsivante, pró-convulsivante e alucinógena, eles se constituem por um vasto grupo de metabólitos secundários com ações sobre o Sistema Nervoso Central.[11]

O G.B tem ações farmacológicas bem consolidadas, consistem na diminuição de edema cerebral pós-traumático, melhora a intercepção de colina e hipocampo, aumenta a aprendizagem e a memória, auxilia na compensação de distúrbios de equilíbrio, na região de microcirculação melhora o fluxo sanguíneo, as propriedades reológicas dos sangues são aperfeiçoadas, os radicais livres derivados de oxigênio são removidos e desempenha antagonismo do fator de agregação plaquetária (PAF).[7]

Após estudos realizados em algumas plantas medicinais, foram confirmados resultados positivos do extrato de Ginkgo biloba para prevenção e tratamento da doença de Alzheimer, esta substância contém princípios ativos que causam o aumento do suprimento sanguíneo cerebral por vasodilatação e redução da viscosidade do sangue capaz de reduzir os radias livres no tecido nervoso.[7]

Estudos clínicos

Alguns estudos foram realizados para avaliar os efeitos terapêuticos na D.A com o extrato de G.B. Em 2003, Hartley analisou os efeitos da G.B em 31 mulheres de 53 a 65 anos, pós menopausa e que não tinham distúrbios cognitivos. O teste foi realizado em 2 grupos e apenas um deles recebeu 120mg por dia de G.B. As mulheres foram acompanhadas por

7 dias, testadas no início do estudo, e após o acompanhamento com Paced Auditry Serial Addition Test (PASAT) e Delayed Matching-to-Sample (DMTS). No final do estudo foi verificado uma diferença significativa favorável ao grupo que usou o extrato.[9]

No mesmo ano Dongen realizou um estudo em 123 pacientes com demência ou transtorno cognitivo leve com idade igual ou maior que 50 anos. Foram separados em 3 grupos o primeiro com placebo, o segundo com 240mg por dia de G.B e o terceiro com 160mg por dia do mesmo extrato. As avaliações foram feitas com o teste Syndranam-Kurz (TSK), Impressão Clínica Global (ICG) e a escala geronto psicológica de avaliação de atividades da vida diária de Neremberg, que aconteceram no início do estudo e ao final de 24 semanas, porém no final do estudo não foi observado nenhuma alteração significativa. Em 2006 um estudo foi realizado por Mazza, no qual 76 pacientes portadores de demência derivada da D.A, com idade entre 50 a 80 anos, também foram divididos em 3 grupos: no primeiro grupo foi administrado 160mg/dia de G.B, no segundo grupo foi administrado 5mg de Donepezila/dia e no terceiro grupo, apenas placebo foi administrado. Mensalmente os pacientes eram testados através do miniexame do estado mental (MEEM), TKS e ICG. Após 6 meses observou-se que os pacientes que usaram Donapezila 5mg e G.B 160mg tiveram melhor pontuação no ICG comparados ao grupo placebo, mas nos testes MEEM e TKS não houveram alterações.[9]

Em 2012 foi realizado um ensaio randomizado por IHZ em 333 pacientes com idade igual ou superior a 50 anos com D.A ou Demência Vascular (D.V) durante 24 semanas. Foram divididos em 2 grupos: o primeiro grupo recebeu 240mg/dia de G.B e o segundo recebeu o placebo, os testes foram realizados com o TSK, o Inventário Neuropsiquiátrico (NPI), Impressão Clínica Global da Mudança Adaptada pelo Estudo Cooperativo da D.A (ADCS-CGIC), ADL-IS, Escala de DEMQOL-PROXY de Qualidade de Vida e Teste da Fluência Verbal. Os pacientes que receberam o extrato tiveram uma pontuação maior em relação ao grupo do placebo. Em 2013 Amieva publicou um estudo avaliando o desempenho do Egb761 em 3612 pacientes, com 65 anos ou mais, sem demência durante 20 anos. Os métodos para avaliação foram Mini Mental State Evaluation (MMSE),

Isaacs Test (IST), e Benton Visual Retention Test (BVRT). Os pacientes foram separados em três grupos, 589 pacientes relataram o uso de G.B, 149 usaram Piracetam e 2874 relataram não usar nenhum dos dois. Houve uma diferença significativa favorável com o uso de EGB761 e Piracetam.[9]

Em 2014 Canevelli analisou a eficácia da G. biloba em 828 pacientes com Alzheimer que já faziam uso de inibidores de acetilcolinesterase, durante 12 meses. Dividiu-se dois grupos: Pacientes com a D.A que receberam apenas inibidores de acetilcolinesterase (Donezepila, Rivastigmina e Galantamina), e pacientes com D.A que receberam inibidores de acetilcolinesterase juntamente com 120mg de G. biloba. Os testes foram realizados através das ferramentas MMSE, Avaliação da Escala Cognitiva na Doença de Alzheimer (ADAS-Cog) e Atividades da Vida Diária (AVD). Não foram relatadas mudanças estatisticamente significativas entre o grupo com tratamento de inibidores de acetilcolinesterase e o grupo de terapia combinada com o EGb 761. Em 2013 Li, incluíram em seu estudo 150 pessoas com comprometimento cognitivo leve (MCI), no qual uma parte dos pacientes receberam diariamente a dose de G. biloba 240mg, e para controle outro grupo recebeu administração de Nicergolina 30mg/dia. Ao final de 12 semanas, os testes MMSE e ADAS-cog mostraram que a G. biloba favoreceu na melhora da função cognitiva quando comparada ao grupo controle.[11]

Em 2014 Gavrilova, produziu um estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego e multicêntrico para avaliar a eficácia e segurança do uso do EGb 761 em voluntários de 55 anos ou mais, com comprometimento cognitivo leve (MCI). Foram incluídos 159 pacientes que marcaram pelo menos 6 pontos de 12 itens no Inventário Neuropsiquiátrico (NPI), estes foram divididos em 2 grupos: 80 receberam EGb 761 240 mg/dia, e 79 receberam placebo diariamente. As ferramentas utilizadas para o teste foram o Inventário de Ansiedade Traço-Estado, Escala de Depressão Geriátrica, e a-Trail Making Test. Ao final do estudo, os pacientes tratados com o extrato tiveram uma melhora significativa em todos os testes em relação ao grupo placebo. Concluiu-se que o extrato de G. biloba melhorou o desempenho cognitivo, e é uma droga segura e bem tolerada.[11]

Em 2009 Yancheva S, avaliou 94 pacientes ambulatoriais com D.A leve ou moderada, com idade igual ou superior a 50 anos. Um grupo de pacientes teve administração de G. biloba 240mg/dia; e para controle, outro grupo recebeu a dose de Donezepila 5mg/dia por 4 semana, com posterior aumento para 10mg/dia; adicionou-se um segundo grupo controle para ser administrado 240mg/dia de G. Biloba juntamente com Donazepila inicialmente na dose de 5mg/dia e após 4 semanas, aumentando-a para 10 mg/dia. Após 22 semanas, foram realizados os testes: Síndrome-Kurz-Test (SKT), Teste de Fluência Verbal, Pontuação de Angústia do Inventário Neuropsiquiátrico, Contagem total e subtotal das atividades diárias avaliadas pela Escala Gottfries-Brane-Steen (GBS Sub-score of ADL), Escala de Hamilton para Depressão (HAM-D), Teste do Desenho Relógio (CDT), Sintomas concomitantes do quadro de Tontura e Zumbido (CSS-Tinnitus e CSS-Dizziness). Ao final, todos os grupos obtiveram resultados semelhantes para todos os testes. Em 2016 um estudo análogo realizado por Nacu e Hoerr, avaliou 410 pacientes sob as mesmas condições, através dos testes NPI e o Teste de Curto Desempenho Cognitivo (SKT). Uma parcela dos pacientes recebeu a dose de 240mg/dia do extrato, e para controle, placebo foi administrado ao restante. Os testes revelaram que os pacientes do grupo G. biloba melhorou significativamente a pontuação dos pacientes em relação ao grupo placebo. Em 2012 Herrschaft, realizou um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, que confirma o estudo anterior. Para a investigação, 410 pacientes sofrendo de demência leve ou moderada foram avaliados pelos testes SKT, NPI, ADCGI, ADL, QOL durante 24 semanas. Parte dos pacientes receberam EGb 761 240mg/dia e outra parte recebeu placebo para controle. Os resultados demonstraram uma melhora significativa na cognição, psicopatologia e qualidade de vida dos pacientes que receberam o extrato[11].

Em 2016 Beck, utilizou métodos parecidos para seu estudo, onde 240mg/dia de G. biloba ou placebo foram administrados entre 61 idosos, de 50 a 65 anos, com comprometimento da memória subjetiva. As ferramentas utilizadas foram Task-set switching, Trier Social StressTest (TSST) e FMRI e ao final de 18 meses, conclui-se que houve uma

melhora significativa para os pacientes que foram tratados com extrato.[11]

3.2.2 PANAX GINGENG

Nome Científico: Panax ginseng C. A. Meyer.
Nome Popular: ginseng; ginseng coreano. Muitas vezes acaba sendo confundido com outras espécies do mesmo genêro, por exemplo, o P. quinquefloium (ginseng americano), P. notoginseng, P. japonicus e até mesmo com vegetais de outros genêros como Eleutherococcus senticosus (ginseng siberiano) e a Pfaffia paniculata (ginseng brasileiro).[14]
Partes Utilizadas: raíz, caule e folha.
Princípio ativo: glicosídeos triterpênicos, também conhecidos como saponinas ou ginsenosídeos.

O Panax ginseng teve sua origem nas regiões da China, Manchúria e Coreia do Norte e já é utilizado por esses povos há mais de 3000 anos como estimulante, reconstituinte e vitalizador.[15]

São plantas perenes e medem em média de 5 a 12cm mas podem chegar 1m se arrancadas com idade de 10 anos. São do gênero Panax, da família botânica Araliaceae.[14]

Existem dois tipos de ginseng, sendo eles o branco e o vermelho. O ginseng-branco é o que a periderme foi retirada das raízes secas, e o ginseng-vermelho é obtido pela exposição das raízes ao vapor de água e após esse processo é feita a secagem, porém não há retirada da periderme. Com isso o tom muda para marrom-avermelhado.[15]

Esta planta é constituída de glicosídeos triterpênicos, também conhecidos como saponinas ou ginsenosíodeos. A composição dos ginsenosídeos pode variar de acordo com os dois tipos de ginseng. Os ativos podem ser encontrados em várias partes da planta, incluindo aminoácidos, alcalóides, fenóis, proteínas, polipeptídeos, entre outros. As saponinas são classificadas em triterpênicas tetra e pentacíclicas e a quantidade nas raízes varia de 0,5 a 3%.[14]

Estudos clínicos

Foi realizado um ensaio clínico aberto, randomizado, conduzido no Hospital Universitário Nacional de Seul, na Coreia do Sul em 2008, com duração de 12 semanas em que foi avaliada a eficácia do ginseng vermelho. Os pacientes eleitos para o ensaio foram os com 50 anos ou mais e com pontuação mínima de 10 e máxima de 26 no MEEM. No total foram incluídos 61 pacientes com idade entre

50 e 80 anos e com provável diagnóstico para DA. Antes da randomização todos os pacientes foram tratados com Galantamina, Rivastigmina, Donepezila e Memantina durante 6 meses pelo menos e foram divididos em 3 grupos, 15 pacientes receberam 4,5g/dia, 15 receberam 9g/dia e 31 participaram do grupo de controle. A avaliação da cognição dos pacientes foi feita através de uma versão coreana do teste MMSE e a Escala de Avaliação Clínica de Demência (CDR) antes e depois da administração e durante o período de estudo com o ginseng vermelho. A tendência de melhora foi mais evidente nos pacientes que receberam a dose mais alta do ginseng de acordo com o teste de ADAS-cog e neste mesmo teste foi observado uma diferença significativa nas média de alterações entre os pacientes tratados com 9g de ginseng e os que ficaram no grupo de controle, diferente dos testes de MEEM.[14]

Neste mesmo ano foi publicado um novo estudo no mesmo hospital, em Seul, porém com o ginseng coreano branco em pó. Foi um ensaio clínico aberto com dosagem de 4,5g/dia e foram selecionados pacientes com diagnóstico de Alzheimer e que haviam sido tratados com P. ginseng por 12 semanas e monitorados por mais 12. Foram avaliados mais 9 pacientes que receberam o dobro da dose. Desta forma, 58 pacientes foram para o grupo de teste e 39 para o de controle. A funções cognitivas foram avaliadas com o auxílio do MEEM e do ADAS-cog com subescala cognitiva e não cognitiva. No fim das 12 primeiras semanas observou-se que o grupo tratado com o ginseng teve melhora na pontuação do MEEM de 1,8 pontos enquanto o grupo controle apresentou variação de apenas 0,03 pontos. No teste de ADAS-cog o grupo que recebeu o ginseng teve melhora de 3,3 em sua pontuação contra 0,45 do grupo controle. Contudo, após as 12 semanas de observação após a descontinuação do ginseng as diferenças entre os grupos desaparecem.[14]

Em 2011 HEO et al. publicou a continuação do estudo realizado inicialmente em Seul em 2008, com o ginseng vermelho, em que os pacientes do grupo que recebeu o ginseng foram monitorados durante 96 semanas. Essa avaliação de longo prazo (período maior que 24 semanas) mostrou que a pontuação no teste de MEEM se manteve estável ao longo do estudo, sem quedas na pontuação. Já no teste

de ADAS-cog foi observada uma melhora significativa na cognição em ambos os grupos de pacientes do teste. Por este mesmo teste só houve diferença significativa entre os grupos de teste controle na 24ª semana.[14]

HEO et al. conduziu um outro ensaio em 2012, utilizando o ginseng *in natura* tratado a 120ºC por 3 horas. Segundo o autor do estudo, esta forma apresenta maior quantidade de ginsenosídeos além de novos, que não são encontrados naturalmente na droga vegetal. Para este ensaio foram selecionados indivíduos com idade acima de 50 anos e MEEM abaixo de 20. Randomizou-se os pacientes em 4 grupos: dose baixa de 1g/dia, dose intermediária de 3g/dia, dose alta de 4,5g/dia e controle. Os grupos foram acompanhados durante 24 semanas e a função cognitiva foi avaliada através dos testes de MEEM e ADAS-cog.[14]

Em um outro estudo conduzido por HEO et al. 14 pacientes com diagnóstico de D.A foram convocados com idade média de 74,93 +/- 7,63 anos, composto por 11 mulheres e 3 homens. O tempo médio em anos do estudo foi de 6,08 – 4,03. O ginseng coreano vermelho foi utilizado em uma dose de 4,5g/dia. Avaliações eram realizadas antes e após 12 semanas de tratamento apenas no grupo de teste, o grupo controle não passou por acompanhamento. A função cognitiva foi avaliada com a versão coreana do MEEM, porém não houve alteração significativa em seus resultados, mas os estudos de eletroencefalograma indicaram melhora da função cognitiva no lobo frontal.[14]

3.3.3. CURCUMA LONGA

Nome científico: Curcuma longa L.
Nome popular: açafrão, gengibre amarelo, raiz de sol e açafrão-da-terra.
Partes utilizadas: raízes e rizomas.
Princípio ativo: açúcares, amido, ácidos graxos, carvona, cineol, glicose, curcumina, felandreno, niacina, óleos essenciais, resinas, riboflavina, saponina, substância amarga, tiamina e turmerona.

A Curcuma longa L., pertence a família de Zingiberaceae, gênero Curcuma. Conhecida como açafrão-da-terra, cúrcuma, turmérico, açafrão-da-índia, açafroa e gengibre amarelo, é uma planta de origem Indiana, que se caracteriza como uma cultura de colheita abundante e floração perene. Cultivada para uso medicinal e como condimento alimentar utilizado no

mundo por conferir cor e sabor aos alimentos.[5, 16, 21]

A parte utilizada é a raiz, que por fora tem coloração branca ou cinza e na parte interna coloração amarelada. Da raiz saem folhas grandes e flores amarelas, devem ser cultivadas em solo fértil, argiloso e de fácil drenagem e cada uma mede até 10cm de comprimento, e quando cortado, mostra uma superfície de cor vermelho-laranjada, de odor forte agradável e sabor picante. A extração do pó é feita da sua raiz totalmente seca, sua colheita pode ser feita logo após a floração (na qual a planta começa a secar).[5, 16]

No Brasil, a planta é consumida e produzida no Centro-Oeste e em Minas Gerais, a região de Mara Rosa – GO é responsável pela produção de 800 mil toneladas de açafrão, por ano. O teor de curcumina é responsável pela pigmentação dos rizomas. A quantidade média encontrada no açafrão de Mara Rosa, é de 6,8%, valor bastante significativo em comparação ao cultivares da Índia que é a maior fornecedora mundial.[5]

Por ser de alto potencial de cura para diversos problemas de saúde a planta já é utilizada há cerca de 6.000 anos pela medicina tradicional na Índia, indicada para prevenção de desordens físicas como: resfriado, comprometimento de vias aéreas, sinusite, infecções bacterianas, alterações hepáticas, diabetes, feridas, reumatismo e anorexia.[6]

Estudos sugerem que a Índia apresenta menor prevalência de D.A em comparação a outros países e buscam evidenciar a associação entre o consumo de cúrcuma e melhor desempenho cognitivo.[18]

Essa planta tem sido amplamente estudada por suas diversas propriedades terapêuticas, incluindo a sua ação antineoplásica, anti-inflamatória, antisséptica e antibacteriana. Estudos realizados podem confirmar que a mesma ajuda a desintoxicar o fígado, a equilibrar o colesterol, combate alergias, estimula a digestão e aumenta a imunidade. A curcumina tem sido amplamente estudada em distúrbios psiquiátricos, devido aos seus efeitos antidepressivos e ansiolíticos. Em sua composição química, o principal constituinte é a curcumina, que é um dos compostos fenólicos, além de ser rico em sesquiterpenos oxigenados que são responsáveis pela característica aromática da planta,

carbinol, resina, amido, polissacarídeos (A, B, C, e D), sais de potássio, açucares, dentre outros.[6, 16, 18]

Recentemente foi realizado estudos que apontam que 25% da prescrição mundial de medicamentos é derivada de plantas, e dentre os 252 medicamentos que compõem a lista de fármacos essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS) 11% são de origem totalmente vegetal. Por mais que existam várias vantagens no uso de compostos secundários de plantas, ainda sim substâncias em suas composições podem ser prejudiciais a saúde, pois requerem mais estudos farmacológicos e seus possíveis deletérios além de definir qual composto de fato é responsável por cada ação terapêutica, em razão do elevado número de moléculas usualmente presentes em um só extrato.[16]

Os compostos fenólicos têm sido investigados desde a descoberta de suas ações oxidativas, estresse oxidativo corresponde a um desiquilíbrio entre a produção das espécies reativas e a capacidade antioxidante do organismo. Compostos fenólicos são estruturas químicas que contêm um grupo hidroxila (OH^-) ligado diretamente ao átomo de carbono, em um anel benzênico, podem ser encontrados sob a forma de polifenóis (flavanóides) ou fenóis simples (não-flavanóides). Organismo apresenta mecanismos endógenos e exógenos de defesa contra o estresse oxidativo que atuam prevenindo, reparando ou inativando as reações moleculares dos elétrons desemparelhados. As pesquisas têm demonstrado uma estreita correlação entre o consumo de frutas, legumes, castanhas, cereais, certas bebidas, e a redução no risco de doenças crônicas não-transmissíveis, isso ocorre devido à presença de compostos antioxidantes nesses alimentos. Grande parte das pesquisas nas quais se avalia a atividade antioxidante é realizada por amostras de extrato aquoso ou etanólico, as formas mais comuns para obtenção são por maceração estática e dinâmica, decocção, infusão, percolação, extrator de Soxhlet, refluxo, extração por turbólise, ultrassom e hidrodestilação para óleos essenciais. A curcumina tem característica insolúvel em água, e pouco solúvel em éter, e altamente solúvel em álcoois metílicos e etílicos, apresenta alta estabilidade em pH ácido do estômago. A identificação dos fenólicos envolve cromatografia líquida de alta eficiência, cromatografia

gasosa, cromatografia de permeação em gel e espectroscopia na região do infravermelho (FTIR).[6, 19]

O dano oxidativo ao cérebro é um dos principais eventos patológicos na D.A, pois o cérebro exibe baixa capacidade proliferativa e de auto renovação, o aumento da carga oxidativa foi observado no tecido cerebral de pacientes com D.A e um intervalo de pós-morte muito curto, aproximadamente 4,5 horas. A curcumina é um polifenol extraído do rizoma da planta Curcuma L. e tem propriedades antioxidantes intrínsecas e habilidade de ativar diferentes vias moleculares de defesa, inibindo a toxidade do peptídeo beta-amiloíde. O acúmulo de βA é considerado causa da doença de Alzheimer, se acumula nos neurônios e nas paredes de pequenas artérias, causando morte neuronal, também altera a função sináptica dos neurônios e altera sua capacidade de destruir as membranas lipídicas de oligodendrócitos e de mielina.[19, 20]

O peptídeo βA induz a geração de estresse oxidativo causando disfunção mitocondrial, peroxidação lipídica, oxidação de proteínas e dano ao DA.[19]

Para ocorrer a depuração são necessárias proteínas transportadoras específicas que são responsáveis por influxo e efluxo, os principais receptores são os receptores de produtos finais de glicação avançada (RAGE), esse receptor é capaz de reconhecer os produtos finais de glicação avançada (AGEs) e o peptídeo βA, os AGEs são produtos formados através de reações de glicação não enzimática de proteínas e lipídeos. O RAGE é responsável pelo influxo de βA, localizado no lado luminal do endotélio e a proteína receptora de lipoproteína (LRP) é responsável pelo efluxo de βA, assim, o LRP tem como principal receptor da superfície celular responsável pela depuração de βA do encéfalo[16, 17]. Na D.A a ativação excessiva do RAGE é ocasionada pela ligação do peptídeo Aβ no qual induz a formação de EO.[18]

As placas senis geram grande ativação de micróglia e astrócitos que liberam grande quantidade de mediadores inflamatórios como citocinas, radicais livres e óxido nítrico, contribuindo para o aumento da inflamação e da disfunção neuronal. A diminuição da depuração de βA pela barreira hematoencefálica (BHE) e por células neurovasculares ou o aumento

da produção de βA, são fatores que contribuem para a angiopatia amiloide cerebral (AAC), que pode destruir a integridade dos vasos cerebrais. A AAC é uma doença em que há uma produção e depósito de proteína βA nas paredes das artérias de pequeno e médio porte com consequente alteração vascular degenerativa, esse acúmulo tem característica degenerativa e faz com que a doença seja responsável por até 10% das hemorragias cerebrais espontâneas em idosos, além de alterações cognitivas, essa doença acomete cerca de 98% dos pacientes com D.A tendo como aproximadamente 75% dos casos considerados como graves.[20]

Estudos clínicos

Foi realizado um miniexame do estado mental (MMSE) em Singapura com idosos, sendo eles 83% chineses, 10% malaios e 7% indianos. O MMSE fornece uma medida global de domínios da função cognitiva, incluindo: memória, atenção, linguagem, praxia e capacidade visuoespacial. Observou-se que indivíduos que nunca ou raramente consumiram curry [tempero em pó feito a partir de uma mistura de ervas secas, torradas e moídas que incluem coentro, gengibre, pimentas, cardamomo, feno-grego, cravo, cominho, açafrão-da-terra (Curcuma), noz moscada e canela], apresentaram menores escores médios brutos do MMSE do que os consomem quantidades maiores de curry, com maior prevalência em indianos do que chineses e malaios.[18]

No âmbito psiquiátrico em um modelo animal observou-se que, após seis semanas de tratamento com curcumina, ela gerou atividade antidepressiva semelhante aos medicamentos Fluoxetina e Imipramina. Nas doenças neurodegenerativas, como a D.A, ela exerce suas propriedades bioativas que influenciam na sintomatologia e progressão da doença.[18]

Estudos afirmam que em pacientes com D.A que receberam 20 mg/dia de Memantina ou 30 mg/dia do extrato de açafrão por um ano, os resultados evidenciaram que o uso do extrato de açafrão é comparável ao uso da Memantina para combater a redução cognitiva nestes pacientes. Mesmo com resultados positivos a respeito das propriedades medicinais da planta, novas pesquisas mais aprofundadas devem ser realizadas por períodos mais prolongados, a fim de obter

melhores resultados de cura para os pacientes.[17]

3. CONCLUSÃO

Com base nos dados revisados no presente estudo, conclui-se que a dose mais efetiva de Gingko biloba é a de 240mg/dia, tendo em vista que esta é a que apresenta a diferença mais significativa entre os grupos divididos para estudo e para os principais testes, MEEM e ADAS-cog, os quais são indicadores do estado mental e da cognição dos pacientes. Já nos pacientes que utilizaram o Panax ginseng, a dose que mais indicou melhora em seus testes foi de 9g/dia. A Curcuma Longa, na dose de 30mg/dia foi comparada a 20mg/dia de Memantina para combater a redução da cognição dos pacientes, porém, são necessários mais estudos e aprofundamento neste vegetal para que possa explorar melhor seus benefícios.

4. REFERÊNCIA

1- Suzane C. Costa; Isabel C. V. da Silva. O USO DE FITOTERÁPICOS ALIADOS PARA O TRATAMENTODO ALZHEIMER (2022). Pág 15-16
2- Forlenza, Orestes Vicente. Doença de Alzheimer - uma perspectiva do tratamento multiprofissional. Editora Atheneu Ltda, capa mole em português, 2012. Número de páginas: 182.
3- Brasil. PORTARIA CONJUNTA Nº 13, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017. Dispõe sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer.
4- Brazilian Journal of Development. Plantas medicinais e doenças de Alzheimer. ISSN: 2525-8761, Paraná, 2022.
5- Jucinelia Dias Santana, Suzy Hellen A. Dourado, Isanete Geraldini Costa Bieski POTENCIAL DAS PLANTAS MEDICINAIS NO TRATAMENTO DE DOENÇA DE ALZHEIMER COM ENFASE EM CURCUMA LONGA. Mato Grosso, Brasil. 2018
6- Marchi, Luana Tedesco, et al. Curcuma longa L., o açafrão da terra, e seus benefícios medicinais. Net, Umuarama, 2016. Disponível em: <https://ojs.revistasunipar.com.br/index.php/saude/article/view/5871/3383>
7- Stremel. ANÁLISE FARMACOGNÓSTICA DA DROGA VEGETAL: Ginkgo biloba L. Net, Paraná, 2019. Disponível em: <repositorioguairaca.com.br/pdf>
8- Filho, Max Kopti Fokoury et al. Ginkgo biloba e memória - revisão sistemática. Net, Rio de Janeiro, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgg/a/JKThtGdD84L3g7N9TDFycJn/?lang=pt&format=pdf>
9- Ruver, Y, Cerutti, ML, VA, Valente, C. Ginkgo Biloba: Aplicações da planta para distúrbios de memória.

ISSN online Revisão da Literatura, SC – Blumenal, 2021

10- Ministério da Saúde. Qual o tratamento para o Alzheimer, atualizado em 2023. Disponível em: < https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer/tratamento>

11- Marco Canavelli, Nawal Adali, et al. Efeitos da suplementação de *Gingko biloba* em pacientes com doença de Alzheimer recebendo inibidores da colinesterase. (2014) páginas 888-892

12- Zardeto-Sabec, Lopes et al. Uso do Ginkgo Biloba na doença de Alzheimer. Net, Paraná, 2018. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20180902_010646.pdf>

13- M. Mazza, A. Capuano, P Bria, et al. Ginkgo biloba e donepezil: uma comparação no tratamento da demência de Alzheimer em um estudo randomizado duplo-cego placebo-controlado. Net, Itália, 2006. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16930364/>

14- Flores, Panax ginseng C.A. Mey no tratamento da doença de Alzheimer. Potencial terapêutico e aspectos gerais. Net, São Paulo, 2020. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/directbitstream/3559ec34-a0e7-4a85-90e7-6a5a9dbc6fe0/3059429.pdf>

15- Florien, Ginseng, Piracicaba. Disponível em: <https://florien.com.br/wp-content/uploads/2017/01/GINSENG-1.pdf>

16- Alves, Vanessa de Sousa Cruz, et al. Extrato etanólico de açafrão (Curcuma longa L.) reduz apoptose e promove proliferação de células de osteossarcoma canino (2022). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cab/a/G4VfyXHZbXLfxxTZsszYgKn/?lang=pt>

17- Borges, Klaus Casaro Saturnino, et al. Ação antioxidante da curcumina (cúrcuma longa L.) na injúria de isquemia e reperfusão tecidual. Net, Goiás, 2019. Disponível em: <https://www.conhecer.org.br/enciclop/2019a/agrar/acao%20antioxidante.pdf>

18- Vieira, Thaianne da Cunha Alves, et al. A deposição de peptídeo beta-amiloide e as alterações vasculares presentes na doença de Alzheimer. Net, Roraima 2014. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/13236/A%20deposicao%20de%20peptideo%20beta-amiloide.pdf?sequence=2&isAllowed=y>

19- Pereira. Mecanismos neuroprotetores da curcumina na doença de Alzheimer. Net, Porto Alegre, 2018. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/195680/001093767.pdf?sequence=1>

20- Ginseng, Purifarma, São Paulo. Disponível em: <http://www.purifarma.com.br/Arquivos/Produto/Ginseng_Nova%20Literatura.pdf>

21- Rita de Cassia Alves Pereira, Márcia da Rocha Moreira. Cultivo de Curcuma longa L. Net, Ceará, 2009. Disponível em: <https://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/659093/1/cot142.pdf>